

# 甲氨蝶呤不同给药方式治疗异位妊娠的临床疗效及安全性分析

颜明

枣庄市中医医院, 山东 枣庄, 277000

**【摘要】** 目的 探析异位妊娠患者接受甲氨蝶呤不同给药方式治疗的临床疗效及安全性。方法 从 2019 年 4 月—2020 年 3 月期间我院收治的异位妊娠患者中择取 62 例纳入研究, 均分为对照组和研究组, 研究组接受单次肌肉注射治疗, 对照组接受分次连续 5d 肌肉注射治疗, 对比两组临床指标及不良反应发生情况。结果 治疗后, 研究组  $\beta$ -HCG 和妊娠包块大小均低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 研究组  $\beta$ -HCG 水平恢复正常时间及妊娠包块消失时间均短于对照组 ( $P < 0.05$ ); 研究组患者不良反应总发生率高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后研究组的治疗总有效率显著高于对照组患者 ( $P < 0.05$ )。结论 分次连续 5d 肌肉注射甲氨蝶呤疗效显著, 但单次注射给药不良反应小, 安全性更高。

**【关键词】** 甲氨蝶呤; 异位妊娠; 不同给药方式

异位妊娠是妇产科临床上高发疾病且近年来发病率还在不断增高, 是指受精卵胚胎不在子宫腔内着床发育的病理性妊娠过程。对于孕卵发育而言, 无法离开子宫肌层的保护, 由于宫外外部缺少孕卵生长发育的环境和条件, 因此一旦发生异位妊娠, 若不及时采取治疗措施当破裂后会导致阴道大出血, 甚至引起休克, 严重威胁孕妇生命健康。导致异位妊娠发生的因素多种多样, 包括对宫腔的侵入性操作、盆腔炎等均可能导致本病的发生, 输卵管妊娠是异位妊娠中最为常见的类型, 其占比达到九成以上。现阶段随着我国医学检验技术的不断进步, 近 80% 患者能在早期诊断, 创造了药物保守治疗机会, 患者保留生育功能要求也得到满足<sup>[1]</sup>。甲氨蝶呤是在治疗异位妊娠上应用最为广泛且疗效显著的保守治疗药物, 本研究将对此药物不同给药方式用于治疗异位妊娠的临床疗效及安全性进行探讨, 报道如下:

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机选取我院妇产科在 2019 年 4 月—2020 年 3 月期间收治的 62 例异位妊娠患者进行研究, 按入院时间顺序随机分为对照组和研究组各 31 例。对照组中最小和最大年龄分别为 21 岁、35 岁, 平均年龄 ( $30.28 \pm 2.36$ ) 岁; 停经天数 31~56d, 平均 ( $42.38 \pm 5.26$ ) 天; 妊娠次数 1~3 次, 平均 ( $2.63 \pm 0.35$ ) 次。研究组中最小和最大年龄分别为 23 岁、37 岁, 平均年龄 ( $30.38 \pm 2.31$ ) 岁; 停经天数 32~58d, 平均 ( $42.52 \pm$

5.19)d; 妊娠次数 1~2 次, 平均 ( $2.49 \pm 0.33$ ) 次。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 可对比。本研究得到本院伦理委员会的审查批准。

**纳入标准:** ①通过本院临床综合检查证实为异位妊娠, 即血  $\beta$ -HCG 水平 5000mIU/L 及以下, B 超检查可见附件存在直径 4cm 以下的包块, 宫内未观察到胚芽及胎心搏动。②年龄十八岁以上; ③患者存在生育需求; ④不存在视力听力障碍; ⑤患者及其家属对研究内容全部了解, 并签字确认。

**排除标准:** ①合并恶性肿瘤; ②心肝肾脏器存在严重功能障碍; ③合并活动性内出血; ④异位妊娠破裂或者流产, 生命体征不稳定; ⑤对本研究所用药物过敏或有禁忌症; ⑥患有精神疾病, 认知障碍。

**1.2 方法** 两组患者均接受米非司酮 (H10950003; 华润紫竹药业有限公司; 25mg \* 1s/盒) 口服, 2 次/d, 1s/次, 连续 3d, 服药前后 2h 内禁食, 并卧床休息。两组患者均在此基础上接受甲氨蝶呤治疗, 但给药方式不同, 如下:

对照组给药方式为单次肌肉注射甲氨蝶呤 (H14022462; 山西普德药业有限公司; 5mg), 注射剂量为 1.0mg/kg。

研究组给药方式为分次连续 5d 肌肉注射甲氨蝶呤, 注射剂量为 0.4mg/kg, 1 次/1d, 连续 5d。

**1.3 观察指标** 两组均观察用药后临床症状变化情况, 并每周复查一次血常规、肝功能以及阴道超声, 治疗

前、治疗 7d 后分别测定患者  $\beta$ -HCG 水平和检查妊娠包块大小,对比两组患者临床指标情况及不良反应发生情况。对比两组患者的治疗效果,治疗效果分为:效果显著、效果一般、无效果,总有效率=(效果显著+效果一般)/总例数 $\times$ 100%。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 21.0 分析,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,经 t 检验,计数资料经  $\chi^2$  检验,以(%)表示,差异有统计学意义为  $P<0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后临床指标情况对比** 治疗前,两组患者  $\beta$ -HCG 水平与妊娠包块大小比较无显著差异( $P>0.05$ );治疗后,研究组患者  $\beta$ -HCG 水平及恢复正常时间均显著优于对照组( $P<0.05$ ),研究组患者妊娠包块大小显著小于对照组及消失时间短于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后临床指标情况对比 $(\bar{x}\pm s)$

组别	例数	$\beta$ -HCG			妊娠包块		
		治疗前(mIU/L)	治疗 7d 后(mIU/L)	恢复正常时间(d)	治疗前直径(cm)	治疗 7d 后直径(cm)	消失时间(d)
研究组	31	2821.52 $\pm$ 51.52	329.46 $\pm$ 8.65*	20.24 $\pm$ 4.48	3.48 $\pm$ 0.17	2.13 $\pm$ 0.14*	29.43 $\pm$ 3.12
对照组	31	2836.14 $\pm$ 52.01	835.11 $\pm$ 9.13*	28.01 $\pm$ 5.12	3.42 $\pm$ 0.15	2.97 $\pm$ 0.19*	33.84 $\pm$ 4.53
t		1.112	223.849	6.359	1.474	19.817	4.464
P		0.271	0.000	0.000	0.146	0.000	0.000

注:与同组治疗前对比,\* $P<0.05$ 。

**2.2 两组患者不良反应发生情况对比** 研究组患者不良反应总发生率高于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者不良反应发生情况对比[n(%)]

组别	例数	乏力	胃肠道反应	白细胞下降	血小板减少	总发生率(%)
研究组	31	5(16.13)	3(9.68)	1(3.23)	1(3.23)	10(32.26)
对照组	31	2(6.45)	1(3.23)	0(0.00)	0(0.00)	3(9.68)
$\chi^2$		0.644	0.267	0.000	0.000	4.769
P		0.422	0.605	1.000	1.000	0.029

**2.3 两组患者治疗效果对比分析** 对比两组患者的治疗效果,研究组患者的治疗总有效率显著高于对照组患者,数据差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者的治疗效果比较分析[n,(%)]

组别	列数	效果显著	效果一般	无效果	总有效率
对照组	31	13(41.94)	9(29.03)	9(29.03)	22(70.97)
研究组	31	17(54.84)	13(41.94)	1(3.23)	30(96.77)
$\chi^2$					7.631
P					0.006

## 3 讨论

随着近年来患有异位妊娠的患者逐渐增加,已然成为妇女的主要潜在危险因素之一<sup>[2]</sup>。异位妊娠中最为多见的类型是输卵管妊娠,是因孕卵受到输卵管或周边炎症影响导致管腔不畅通,阻碍其正常运行,就此停留在输卵管内着床发育,从而导致流产或输卵管破裂,如

若确诊后不及时治疗严重者甚至危及生命<sup>[3]</sup>。甚至会对妇女的心理和生理造成极大的影响,导致患者常出现各种负面其情绪,增加患者及家属的负担<sup>[4]</sup>。据统计显著,年轻、未生育的异位妊娠患者逐年增多,传统的手术治疗产生的创伤患者难以接受。并且手术治疗过程中失血易造成术后粘连,无法满足患者的生育需求,所以手术治疗对于有保留生育功能需求的患者而言已不适用。因此医师在治疗的同时应兼顾患者需求,尽量选用一种有效且安全的治疗方式<sup>[5]</sup>。药物保守治疗方法近些年在临床的关注度逐渐提升,有效缩短了患者住院治疗时间,并且有良好的成功率保障,减少了外科手术带来的创伤,使患者异位妊娠输卵管及其卵巢组织得以保留,确保良好的生育功能,从而满足众多年轻女性的生育需求。在较多治疗方法中甲氨蝶呤脱颖而出,获得了专家的认可。

甲氨蝶呤是一种影响代谢功能,抑制胚胎生长并使其组织坏死、脱落并吸收的可用于异位妊娠患者保守治疗的药物<sup>[7]</sup>。甲氨蝶呤属于一种叶酸类似物,主要在细胞 S 期发挥作用,能够对二氢叶酸还原酶活性起到良好抑制作用,切断二氢叶酸的合成过程,减少四氢叶酸的产生,组织肿瘤细胞 DNA 合成。并在滋养细胞产生作用使其活性降低,干扰胚胎组织的正常生长,达到让胚胎停止发育的目的,使其出现缺血坏死而脱落。滋养细胞对于甲氨蝶呤的敏感度较高,通过应用甲氨蝶呤能够

在短时间内降低滋养细胞中的叶酸活性,减慢滋养细胞的生长速度,促使滋养细胞出现不可逆的损伤,从而加快细胞的凋亡。通常情况下,滋养细胞处于生长活跃状态的 S 期,而甲氨蝶呤在这时间段也具有更高的敏感程度。目前对甲氨蝶呤的给药方式普遍为全身用药,操作比较简单迅速,药物进入机体后融入至血液循环,直接到达病变位置。但是在甲氨蝶呤的应用过程中也面临较高的不良反应风险,例如恶心呕吐、肝肾功能损伤、食欲下降等。甲氨蝶呤应用后出现不良反应的主要和个体差异有关,由于甲氨蝶呤在每位患者体内分布、吸收以及生物转化情况的不同,导致甲氨蝶呤血药浓度和作用时间有所区别,一旦浓度过高或者作用时间过长将导致一系列的不良反应。本研究对比了单次肌肉注射(对照组)和分次连续 5d 肌肉注射(研究组)这两种甲氨蝶呤给药方式用于治疗异位妊娠患者的临床疗效,对比发现分次连续 5d 肌肉注射的研究组疗效更为显著,主要体现在患者在治疗后, $\beta$ -HCG 水平下降明显、恢复正常时间更短;妊娠包块变小明显、消失时间更短,且均优于对照组;但在不良反应情况方面,研究组高达 10 例患者出现不良反应,其中 5 例乏力,3 例胃肠道反应导致恶心呕吐症状,白细胞下降和血小板减少各 1 例,而对照组仅有 3 例患者出现不良反应,其中有 2 例乏力,1 例胃肠道反应,总发生率研究组(32.26%)显著高于对照组(9.68%);在两组患者接受治疗后,研究组患者的治疗总有效率为 96.77%(30/31),但对照组患者的治疗总有效率为 70.97%(22/31),两组患者的所有数据差距均有统计学意义( $P < 0.05$ )。所有患者均未做特殊处理,停药后 3 天恢复正常。本研究表明采用分次连续 5d 肌肉注射的甲氨蝶呤给药方式治疗效果更优,能在有效治疗的同时缩短患者康复时间,患者所承受的经济压力小,心理负担也较轻。而单次注射甲氨蝶呤用药的不良反应小,可减小毒副作用对患者的影响,用药安全性也较高。所以,在临床中医师需结合患者情况选取合适的给药方式<sup>[6]</sup>。在我国学者马艳君<sup>[8]</sup>等人的《甲氨蝶呤不同给药方式对异位妊娠的治疗效果》一文中,探讨了对异位妊娠进行甲氨蝶呤不同给药方式的治疗效果,

其选择了 45 例异位妊娠患者进行研究,将所有患者分为 A 组(一次性肌肉注射)和 B 组(分次肌肉注射),该研究的结果显示 A 组患者的治疗总有效率显著高于 B 组患者,且 A 组患者的治疗指标均优于 B 组患者,以及 A 组患者的不良反应发生情况显著低于 B 组患者,与本研究的结果一直,相互具有印证意义。但在该研究中其研究步骤以及过程更加的严谨,对本研究后续的工作开展有着指导性的作用以及十分重要的参考价值。

综上,通过对比甲氨蝶呤用于治疗异位妊娠的不同给药方式,分次连续 5d 肌肉注射甲氨蝶呤疗效显著,但单次注射给药不良反应小,安全性更高。

### 参考文献

- [1] 刘湘,黄宝惠,夏闪.甲氨蝶呤不同给药途径联合米非司酮及微创保守手术治疗输卵管妊娠的临床疗效观察[J].解放军预防医学杂志,2019(6):102—103.
- [2] 田轶,李海侠,广会娟,等.不同方式肌肉注射甲氨蝶呤联合米非司酮治疗异位妊娠临床疗效对比分析[J].中国妇幼保健,2018,33(23):5641—5643.
- [3] 张晶晶,解蓓蓓,黄楠楠,等.甲氨蝶呤不同治疗方法联合腹腔镜保守治疗输卵管妊娠的效果分析[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(9):86—89.
- [4] 陆志红,朱娟娟.甲氨蝶呤治疗异位妊娠临床效果及体质指数在治疗中的重要性分析[J].中外医学研究,2020,18(26):40—43.
- [5] 刘巍,余水萍,吕军平.甲氨蝶呤不同给药方式治疗异位妊娠的有效性及其安全性[J].中国医药科学,2020,10(17):231—233,237.
- [6] 何全中,李慧智,张花,等.甲氨蝶呤不同给药方式联合微创手术治疗输卵管妊娠疗效观察[J].新乡医学院学报,2019,36(12):1167—1170.
- [7] 林芳,袁淑贞,黄春优.甲氨蝶呤不同给药方式对不同体质量指数异位妊娠患者的疗效分析[J].中国实用医药,2019,14(24):102—104.
- [8] 马艳君.甲氨蝶呤不同给药方式对异位妊娠的治疗效果[J].中国医药指南,2019,17(9):39—40.